



Artículo original

Tratamiento del dolor neuropático con gabapentina en combinación con vitaminas B₁ y B₁₂. Estudio observacional prospectivo

Ventura Sánchez Córdova,* Carlos González Hernández,** Abril Aguilar García,***
Arturo Torres y Gutiérrez Rubio****

Resumen

Objetivo: Documentar la seguridad y eficacia de gabapentina combinada con vitaminas B₁ y B₁₂. **Método:** Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y multicéntrico en pacientes con dolor neuropático, que recibieron gabapentina y vitaminas B₁ y B₁₂ por 1 mes. Fueron evaluados la seguridad, la eficacia y el efecto sobre la calidad de vida. El análisis estadístico consistió en estadística descriptiva e inferencial. **Resultados:** Ingresaron 1,757 pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes fueron neurológicas y gastrointestinales. Sólo ocho pacientes reportaron 23 reacciones adversas serias. La combinación demostró eficacia al reducir la intensidad del dolor y mejoró la calidad de vida. **Conclusiones:** Se demostró que la combinación de gabapentina con vitaminas B₁ y B₁₂ reduce el dolor neuropático y mejora la calidad de vida, con un excelente perfil de seguridad.

Palabras clave: Gabapentina, tiamina, vitamina B₁₂, evento adverso del medicamento, eficacia del tratamiento.

Abstract

Objective: To document the efficacy and safety of the combination gabapentin plus vitamins B₁ and B₁₂. **Method:** A prospective, observational, longitudinal, multicenter study, in patients with neuropathic pain treated with gabapentin plus vitamins B₁ and B₁₂ for a month. Efficacy, quality of life, and safety were evaluated. Statistical analysis consisted in descriptive and inferential statistics. **Results:** There were 1,757 patients in the study. Neurological and gastrointestinal were the most common adverse reactions. Only 8 patients had 23 serious adverse events. Combination showed efficacy to reduce the intensity of pain and improved quality of life. **Conclusions:** This study showed that combination of gabapentin plus vitamins B₁ and B₁₂ reduce neuropathic pain and improve the quality of life with an excellent safety profile.

Key words: Gabapentin, thiamine, vitamin B₁₂, adverse drug event, treatment efficacy.

* Local Drug Safety Officer.

** Local Drug Safety Deputy, Unidad de Farmacovigilancia.

*** Gerente Médico.

**** Director Médico, Medical Affairs.

Merck, S. A. de C. V., Estado de México, México.

Recibido: 01-Junio-2012 Aceptado: 20-Junio-2012

Introducción

En la década de los 60 inició el desarrollo de mecanismos reguladores para el control de la seguridad de medicamentos, por lo que fue necesario desarrollar un método sistematizado que permitiera emitir alertas de forma rápida y efectiva, con la finalidad de prevenir daños relacionados con el uso de los medicamentos.¹ Para garantizar esta tarea, a partir de 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció el programa piloto de vigilancia farmacéutica internacional, el cual, a partir de 1978, es manejado como un programa permanente por el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés), ubicado en Suecia.

Con la creación del UMC fue necesario armonizar conceptos en materia de seguridad para todos los países miembros.¹⁻³ Así, se establecieron dos conceptos fundamentales: «farmacovigilancia» y «reacción adversa del medicamento (RAM)». La primera se define como la actividad que se encarga de recopilar, vigilar, investigar, valorar la causalidad y evaluar la información que proporcionan los profesionales de la salud y los pacientes acerca de las reacciones adversas al medicamento, con el objetivo principal de prevenir daños en los pacientes; una RAM se define como el efecto perjudicial y no deseado de los medicamentos, que se presenta ante las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.¹⁻⁴

Los sistemas de farmacovigilancia pasiva, como el sistema de notificación espontánea, son útiles para vigilar constantemente el perfil de seguridad de los fármacos comercializados, ya que se basan en la notificación espontánea de RAM por parte de los pacientes y profesionales de la salud. Sin embargo, para los nuevos medicamentos en el mercado es necesario implementar programas de farmacovigilancia activa o intensiva, los cuales se basen en la recolección de RAM de manera sistemática, protocolizada y a través de cuestionarios debidamente estructurados.

Por otra parte, la combinación de gabapentina más vitaminas B₁ y B₁₂ se ha establecido como una opción adecuada de tratamiento en pacientes con dolor neuropático. El término «dolor neuropático» se refiere al dolor presente como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensitivo. Los casos de dolor neuropático crónico incluyen varias condiciones, como dolor por cáncer, por lesión de la médula espinal, lumbalgia, «dolor fantasma» y

dolor neuropático asociado con enfermedades como diabetes mellitus y herpes zóster.⁷

Para identificar las tendencias de diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático en México, se realizó un estudio con el cual se encontró que el 61.4% de los médicos encuestados atiende a pacientes con dolor neuropático en su práctica diaria. Se observó que el 57.1% utiliza neuromoduladores (anticonvulsivantes), el 32.8% antidepresivos tricíclicos, 20% antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), 18.5% opioides débiles y sólo 5.7% opioides fuertes. En cuanto al tipo de fármacos empleados para 42.9% de los entrevistados, el neuromodulador más utilizado es gabapentina, seguido de carbamacepina (41.4%), y el antidepresivo más usado es amitriptilina (55.7%), seguido de imipramina en el 20%.⁸

La gabapentina es un fármaco análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) que se utiliza para crisis convulsivas parciales simples; interfiere en la transmisión y modulación de los impulsos nerviosos. También se ha demostrado su eficacia en el dolor neuropático diabético.⁹ Otro estudio reportó eficacia de la gabapentina en pacientes con diversos grados de dolor por neuropatía diabética, así como un perfil favorable de seguridad.¹⁰

En otros estudios, se demostró que las vitaminas B₁ y B₁₂ mejoran el dolor de origen neuropático hasta en el 69% de los casos.¹¹ Esto puede deberse a su efecto sobre la conducción axonal y a que la vitamina B₁₂ puede bloquear selectivamente la conducción del dolor.¹² Este efecto puede ser prolongado por su interacción con los receptores opiáceos o con neurotransmisores inhibitorios, como el GABA.¹³⁻¹⁵ En un estudio que comparó gabapentina sola con gabapentina más vitaminas del grupo B, se demostró reducción del dolor y mejoría en la calidad de vida en ambos grupos.¹⁶

El presente estudio de farmacovigilancia intensiva durante el tratamiento con gabapentina en combinación con vitaminas B₁ y B₁₂ en pacientes con dolor neuropático, se realizó en medicina de primer contacto en diferentes ciudades de la República Mexicana, con el fin de confirmar tanto su perfil de seguridad, como su efectividad.

Material y métodos

Diseño. Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, multicéntrico, de cohorte, sin grupo control.

Período del estudio. Cuatro semanas.

Sitios. En medicina de primer contacto, en diferentes ciudades del país.

Población del estudio. Pacientes con antecedentes de dolor neuropático de cualquier etiología en los últimos tres meses, de ambos géneros, con edades entre 18 y 70 años, y una calificación ≥ 8 centímetros en la escala visual análoga modificada de McGill, durante el período de preselección. Fueron excluidos del estudio todos los pacientes con diagnóstico de embarazo o en período de lactancia; con antecedentes de daño renal o hepático; que estaban recibiendo tratamiento con antidepresivos y/o antiepilepticos; con alteraciones psicológicas y psiquiátricas; con enfermedad periférica; pacientes que estaban tomando > 2 medicamentos para el dolor neuropático; antecedentes de abuso en el consumo de alcohol, cocaína, marihuana o benzodiacepinas; pacientes con enfermedad ácido péptica, y/o con antecedentes de neoplasia de cualquier tipo.

Materiales. Se utilizaron tres instrumentos para la identificación, confirmación y cuantificación de las reacciones adversas al medicamento:

1. Sistema de notificación espontánea de RAM, mediante el formato COFEPRIS-04-017, aviso de sospechas de RAM
2. Sistema de farmacovigilancia intensiva, mediante cuestionario dirigido para detectar RAM
3. Notificación inducida de RAM serias

Las RAM reportadas se agruparon con base en el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC).¹⁵

Se utilizaron dos elementos de medición para evaluar el dolor neuropático antes y al final del tratamiento con gabapentina combinada con vitaminas B₁ y B₁₂:

1. Escala de dolor neuropático¹⁷
2. Cuestionario de calidad de vida SF-3618

Procedimiento. Cada paciente recibió un cuestionario de RAM para responder en casa durante el tratamiento y valorar la frecuencia de las manifestaciones clínicas más frecuentes: somnolencia, cefalea, mareo, nerviosismo, ansiedad, depresión, aumento del apetito (hiperorexia), disminución del apetito (hiporexia), náusea/vómito, diarrea y estreñimiento (constipación intestinal). A cada paciente se le aplicó un cuestionario dirigido para detectar RAM al final de la primera y última semana de tratamiento. El médico tratante decidió la gravedad y el tratamiento de las RAM.

Las RAM que se reportaron durante el estudio fueron enviadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia, conforme a los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana-220-SSA-2004, Instalación y operación de la farmacovigilancia.¹⁹

La escala de dolor neuropático se aplicó a cada paciente, por el médico tratante, mediante un cuestionario que evaluó las variables del dolor: intensidad y tipo (pungitivo, ardor, sordo, frío, sensibilidad, adormecimiento, profundo, superficial y desagradable).¹⁷

Mediante la escala análoga universal del dolor neuropático, el paciente eligió la calificación que mejor se identificó con su dolor, la escala señala dos valores «0» y «10». Cero expresa ausencia del dolor y 10 la máxima molestia.

El cuestionario de calidad de vida fue explicado por el médico tratante en las primeras dos preguntas, el resto fue contestado por el enfermo. El cuestionario de calidad de vida evaluó ocho variantes (función física, limitación de la función, limitación por problemas emocionales, energía/fatiga, alteraciones efectivas, actividad social, dolor y salud en general), al inicio y al final del estudio.

Análisis estadístico. Estadística descriptiva (medidas de tendencia central y de dispersión, proporciones). Estadística inferencial (t de Student para muestras pareadas). Para cada una de las herramientas de medición se comparó la evaluación final contra la basal. Los rubros y las escalas del SF-36 se transformaron, de manera que a mayor puntuación, mejor es el estado de salud. Para llegar a las ocho subescalas, se realizaron previamente los siguientes pasos: recodificación de 10 ítems, cálculo de la puntuación de las escalas sumando los rubros en la misma escala (puntuación cruda de la escala) y transformación de las puntuaciones crudas de las escalas, en una escala de 0-10. El rubro «evolución declarada de la salud» no forma parte de las ocho escalas multirrubros, por lo que se reporta como porcentaje de encuestados que seleccionaron cada opción de respuesta, se calcularon las medias. La interpretación de este rubro es que a menor valor, mejor calidad de vida.

Resultados y discusión

En total se reclutaron 1,757 pacientes diagnosticados con dolor neuropático, y se les prescribió la combinación fija de gabapentina y vitaminas B₁ y B₁₂ durante cuatro semanas. Se reclutaron 1,076 mujeres (61.2%) y 681 hombres (38.8%). La etiología del dolor neuropático fue: neuropatía diabética 56%, radiculopatía 16%, neuralgia postherpética

14%, síndrome doloroso regional complejo 5%, neuralgia del trigémino 5% y otras 4%.

El 67.9% de los pacientes (1,193) no reportó consumo de medicamentos concomitantes, el resto reportó ≥ 1 medicamento, antidiabéticos orales en 391 casos y antihipertensivos en 185 casos, AINE's en 108 casos.

Notificación espontánea. De los 1,757 pacientes incluidos en el estudio, solamente 34 pacientes (1.9%) reportaron 61 RAM (1.8 por paciente) por el sistema de notificación espontánea. Las RAM que se presentaron con mayor frecuencia fueron: somnolencia en 13 pacientes, mareo en 11 pacientes, lumbalgia en nueve pacientes, náusea en ocho pacientes y cefalea en cinco pacientes (*Figura 1*). Además, fue reportado nerviosismo, ansiedad, diarrea, insomnio y xerostomía.

Mediante este sistema de notificación espontánea también fueron reportados dos casos de irritabilidad y dos casos de enfermedad ácido péptica, en este sentido es importante mencionar que son reacciones adversas no documentadas en la literatura científica, ni en la información para prescribir el medicamento en combinación. Aunque el porcentaje reportado para estas RAM es muy bajo (tan sólo del 0.11%), resulta importante tenerlas en mente como nuevas RAM, posiblemente relacionadas con el uso de gabapentina en asociación con vitaminas B₁ y B₁₂.

Cuestionario dirigido. La somnolencia fue la RAM que se reportó con mayor frecuencia; mientras que la diarrea fue la menos frecuente (*Figura 2*). La frecuencia de las RAM reportadas con el uso

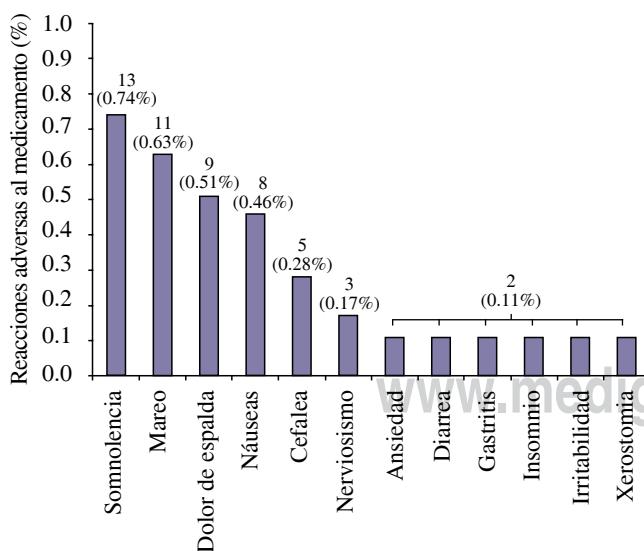


Figura 1. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento por notificación espontánea.

de la asociación de la gabapentina y las vitaminas B₁ y B₁₂ es similar a la frecuencia de las reacciones adversas reportadas por el uso de los principios activos por separado, y como ya se ha mencionado, todas estas reacciones se encuentran descritas en la literatura científica.

Reacciones adversas serias. Con base en la evaluación realizada por el médico tratante, ocho pacientes reportaron un total de 23 RAM serias (2.88 por paciente) durante el estudio. Las reacciones adversas reportadas como serias fueron las siguientes: somnolencia, cuatro; mareo, tres; náusea, dos; xerostomía, dos; insomnio, uno; ansiedad, uno; irritabilidad, uno; polaquiuria, uno; diarrea, uno; aumento de peso, uno; cefalea, uno; mialgias, uno; lumbalgia, uno; disartria, uno; vómito, uno y letargo, uno. Sólo en nueve casos se suspendió el medicamento.

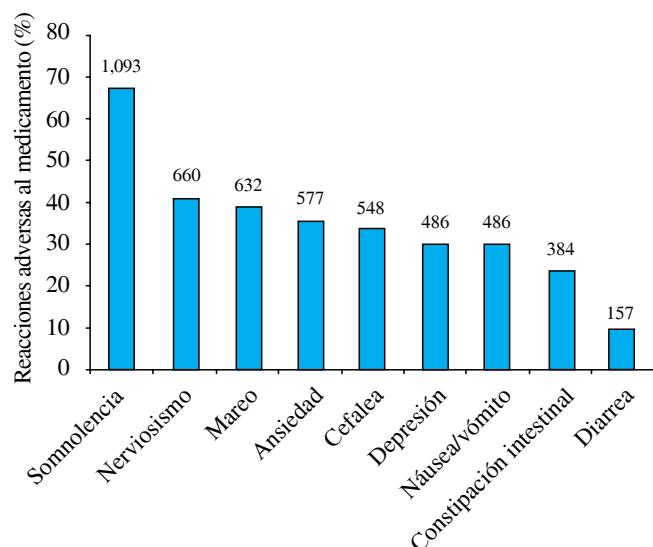


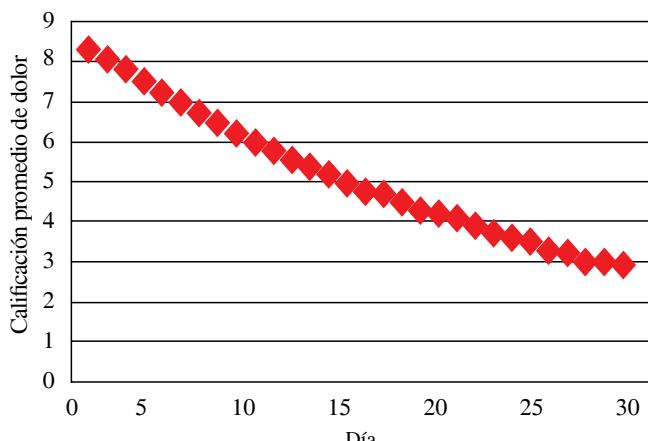
Figura 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento por cuestionario dirigido.

Cuadro I. Escala de dolor neuropático, visita basal.

Variable	N	Promedio \pm DE
Intensidad del dolor	1,599	7.4 \pm 2.1
Dolor pungitivo	1,578	6.6 \pm 2.5
Ardor	1,582	6.5 \pm 2.7
Sordo	1,557	6.4 \pm 2.6
Frío	1,548	3.9 \pm 3.1
Sensibilidad de la piel	1,584	5.4 \pm 3.0
Adormecimiento	1,587	5.6 \pm 2.8
Profundo	1,591	6.7 \pm 2.4
Superficial	1,566	5.0 \pm 2.9
Desagradable	1,593	7.3 \pm 2.3

Cuadro II. Calificaciones basales y finales del dolor, cuestionario de calidad de vida SF-36.

Escala	Visita basal		Visita final		p
	N	Media ± DE	N	Media ± DE	
Función física	1,475	53.17 ± 29.25	1,481	70.63 ± 25.19	<0.05
Rol físico	1,588	44.73 ± 42.49	1,551	67.50 ± 38.80	<0.05
Dolor corporal	1,588	43.83 ± 26.12	1,547	59.57 ± 22.98	<0.05
Salud general	1,497	53.63 ± 18.69	1,505	60.88 ± 18.32	<0.05
Vitalidad	1,534	53.16 ± 22.36	1,509	63.41 ± 19.51	<0.05
Función social	1,408	57.65 ± 24.27	1,366	70.75 ± 20.60	<0.05
Rol emocional	1,580	60.25 ± 43.29	1,548	78.90 ± 34.90	<0.05
Salud mental	1,526	63.53 ± 20.81	1,512	72.30 ± 17.18	<0.05
Evolución declarada de la salud	1,563	3.08 ± 1.14	1,552	2.25 ± 0.95	<0.05

**Figura 3.** Promedio diario de dolor, escala visual análoga.

La irritabilidad y la polaquiuria son RAM que no se encuentran documentadas ni en la literatura científica ni en la información para prescribir la combinación. Sin embargo, dichas reacciones fueron reportadas por un mismo paciente, por lo que su aparición puede relacionarse con otros factores, como alguna interacción farmacológica o alguna enfermedad concomitante.

En los tres casos (sistema de notificación espontánea, sistema de farmacovigilancia intensiva y notificación de RAM serias), las RAM más frecuentes fueron las del sistema nervioso, seguidas por las del aparato gastrointestinal, como se encuentra descrito en la literatura científica.

Dolor neuropático. Las características con los puntajes más altos fueron intensidad del dolor con 7.4, y del tipo desagradable con 7.3; mientras que

Cuadro III. Respuestas a la pregunta: ¿Cómo diría que es su salud actual comparada con la de hace un año? Cuestionario SF-36.

	Visita basal	Visita final
Mucho mejor ahora	150	354
Mejor ahora	351	651
Más o menos igual	441	373
Algo peor ahora	470	157
Mucho peor ahora	151	17
Total	1,563	1,552

el puntaje más bajo lo tuvo el dolor tipo frío, con 3.9 (Cuadro I). La calificación diaria del dolor por parte del paciente mostró reducción significativa del día 1 (8.3 ± 1.7) al día 30 (2.9 ± 2.1) (Figura 3).

Calidad de vida. Se encontró mejoría en la calidad de vida en cada uno de los rubros calificados (Cuadros II y III).

Conclusiones

Todas estas RAM se encuentran descritas en la literatura científica y, por lo tanto, se relacionan con el uso de los principios activos por separado. Asimismo, la incidencia de dichas RAM es similar al uso de los principios activos por separado, en comparación con su uso en asociación.

Evaluación del perfil de seguridad de la asociación de gabapentina con vitaminas B₁ y B₁₂

Con base en los resultados obtenidos en este estudio y considerando las limitaciones de los

estudios observacionales, pero a su vez, considerando su utilidad en la identificación y/o confirmación de RAM, se puede observar que las reacciones reportadas tanto por el sistema de notificación espontánea como por el sistema de farmacovigilancia intensiva, para la asociación de gabapentina y vitaminas B₁ y B₁₂, son RAM esperadas que se encuentran documentadas en la literatura científica de los principios activos contenidos en la formulación de la asociación terapéutica.

Asimismo, la frecuencia de aparición de las RAM reportadas en este estudio es compatible con la información publicada en la literatura científica.

Por otra parte, solamente se reportaron dos RAM no descritas en la literatura científica, ni en la información para prescribir la asociación de gabapentina y vitaminas B₁ y B₁₂ (irritabilidad y polaquiuria). La irritabilidad y la polaquiuria se consideraron además como RAM serias por parte del médico tratante. Sin embargo es necesario realizar estudios adicionales que permitan confirmar la relación causal entre la administración de la asociación de gabapentina y vitaminas B₁ y B₁₂ con la aparición de dichas reacciones.

Con base en lo anterior, los resultados mostrados en este estudio permiten confirmar que el perfil de seguridad de la asociación de gabapentina y vitaminas B₁ y B₁₂ se encuentra correctamente descrito en la información para prescribir publicada, y además es similar al perfil de seguridad de la gabapentina y las vitaminas B₁ y B₁₂ cuando se administran como monofármacos. Por lo tanto, se confirma el perfil de seguridad positivo de esta asociación terapéutica.

Eficacia y calidad de vida

La eficacia de la combinación fija de gabapentina más tiamina y cobalamina fue muy evidente, al disminuir en la escala análoga visual de un valor promedio de 8.3 ± 1.7 centímetros en la línea basal, a 2.9 ± 2.1 centímetros al finalizar el período de tratamiento de 30 días.

De la misma forma hubo franca mejoría en todos y cada uno de los aspectos evaluados en el cuestionario de calidad de vida, con diferencias estadísticamente significativas.

Así, podemos concluir que la combinación fija de gabapentina más vitaminas B₁ y B₁₂ tiene la misma tolerabilidad y perfil de RAM que la gabapentina, la tiamina y la cobalamina administradas en forma

individual, y que dicha combinación tiene efectos sinérgicos, al potenciar los efectos analgésicos tanto del neuromodulador como de las vitaminas del complejo B en tratamiento del dolor neuropático, independientemente de la etiología del mismo.

Bibliografía

1. Rodríguez BJL, García VJL, Giral BC et al. Farmacovigilancia I. El inicio. *Rev Med IMSS* 2004; 42: 327-329.
2. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance safety monitoring of medicinal products. United Kingdom: WHO; 2002.
3. World Health Organization. Centre for International Drug Monitoring. Available in: <http://www.who-umc.org>. The Uppsala Monitoring Centre [Access: May, 2011].
4. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259.
5. Ich Harmonised Tripartite Guideline. Pharmacovigilance planning. E2E. Current step 4 version dated 18 November 2004. Available in: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf
6. Alessio L. Fundamentos de la farmacovigilancia. En: Herrera CR, ed. Farmacovigilancia: Hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos. Córdoba, Argentina: Sociedad Argentina de Farmacovigilancia; 2007: 17-48.
7. Jovin Z, Cvijanoviæ M, Ilin M et al. Assessment of neuropathic pain and clinical evaluation of patients with suspected neuropathic pain. *Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip* 2010; 18: 30-37.
8. Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, Hernández-Jiménez S et al. Tendencias de diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático en México. *Rev Mex Anest* 2006; 29: 9-14.
9. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled study. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836.
10. Hemstreet B, Lapointe M. Evidence for the use of gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther* 2001; 23: 520-531.
11. Eckert M, Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin. *Fortschr Med* 1992; 110: 544-548.
12. Takeeshige C, Ando Y, Ando M. Effects of vitamin B12 and aldosterone on the conduction of sensory and motor nerve impulse. *Vitamins (JPN)* 1971; 44: 272-82.
13. Bernstein AL. Vitamin A6 in clinical neurology. *Ann NY Acad Sci* 1990; 585: 250-260.
14. Brennan MJW, Cantrill RC, Warner JJ et al. Amino acid transmitter transport in nerve endings from normal and vitamin B12 deficient fruit bats. *Brain Res* 1980; 200: 213-215.
15. Plaitakis A, Nicklas WJ, Berl S. Thiamine deficiency: Selective impairment of the cerebellar serotonergic system. *Neurology* 1978; 28: 691-698.
16. Medina-Santillán R, Morales-Franco G, Espinoza-Raya J et al. Treatment of diabetic pain with gabapentin alone or combined with B complex: Preliminary results. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 109-112.
17. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic

pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997; 48: 332-338.

18. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 health survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-776.

19. Norma Oficial Mexicana-220-SSA-2004. Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. 15 de noviembre del 2004.

Correspondencia:

Dr. Arturo Torres y Gutiérrez Rubio

Merck, S. A, de C. V.

Calle 5 Núm. 7, Fracc. Ind. Alce Blanco,
53370, Naucalpan de Juárez, Edo. de Méx.,
México.

Tels: (55) 2122-1622 y 23, fax: (55) 2122-1735

E-mail: arturo.torres@merckgroup.com